

2020年1月14日

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人東北大学病院

若年性膵炎の新しい原因遺伝子を発見 カルシウムチャンネルが膵臓を守る

【発表のポイント】

- 若年性に発症する膵炎の原因として、カルシウムを選択的に透過する膜タンパク質 *TRPV6* 遺伝子の変異を初めて発見した。
- *TRPV6* の機能が失われる遺伝子の変異は、日本人のみならずフランス人、ドイツ人の若年性膵炎患者でも高い頻度で認められた。
- 本研究は膵炎の病態解明に貢献するのみならず、新たな膵炎の治療標的の開発につながると期待される。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野の正宗淳（まさむねあつし）教授と京都大学、ドイツミュンヘン工科大学、フランスの西ブルターニュ大学らの国際共同研究グループは、若年性に発症する膵炎の原因として、カルシウムを選択的に透過する膜タンパク質であるカルシウムチャンネル *TRPV6*（ティー・アール・ピー・ブイ6）遺伝子の変異を世界で初めて発見しました。

研究グループは次世代シーケンサー^{注1}を用いたゲノム配列の網羅的解析により、膵炎患者に *TRPV6* 遺伝子の *de novo* 突然変異^{注2}を同定しました。さらに、*TRPV6* の機能が失われる遺伝子変異が、若年性の膵炎に高頻度で認められることを日本人、フランス人、ドイツ人患者の遺伝子解析により明らかにするとともに、同遺伝子の機能が働かなくなった変異マウスでは、膵炎が悪化することを見出しました。

本研究は *TRPV6* 遺伝子変異が若年性膵炎の原因であることのみならず、カルシウムチャンネルが膵炎に対する防御機構として働いていることを初めて明らかにしました。この発見によって、膵炎の病態解明と新しい治療法の開発が期待されます。

本研究成果は、米国消化器病学会の機関誌 *Gastroenterology* 誌（電子版）に、2020年1月10日米国東海岸時間午前10時（日本時間2020年1月11日午前0時）に掲載されました。

【研究内容】

慢性膵炎とは、膵臓に持続的な炎症がおこり、組織が破壊され硬くなる疾患です。典型的な例では腹痛の発作を繰り返し、進行すると膵消化酵素やインスリンの産生が障害され、消化吸収障害や糖尿病を発症します。日本では約 67,000 人の患者がいるとされます。

慢性膵炎の最も多い原因はアルコール性ですが、2 割の症例は原因不明です。若年性に膵炎を発症した例の多くは遺伝子異常が背景にあると考えられており、遺伝性膵炎は厚生労働省の難病や小児慢性特定疾病に指定されています。これまで遺伝子の異常により、膵臓の消化酵素トリプシンの活性化が亢進したり、トリプシン活性の暴走を防ぐ安全機構がうまく働かなくなったりした結果、膵炎をおこすことが知られていました。しかし、特発性慢性膵炎患者の 3/4、家族歴の濃厚な遺伝性膵炎においても 1/4 の家系では原因遺伝子異常が不明であり、未知の原因遺伝子が存在すると想定されていました (図 1)。

今回、東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野の正宗淳 (まさむね あつし) 教授と京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻分子生物化学分野の森泰生 (もり やすお) 教授、ドイツミュンヘン工科大学、フランスの西ブルターニュ大学らの国際共同研究グループは、若年に発症する膵炎の原因として、カルシウムを選択的に透過する膜タンパク質であるカルシウムチャネル *TRPV6* 遺伝子の変異を世界で初めて発見しました。

研究グループは、若年発症の膵炎患者について全エクソーム^{注3}の網羅的解析を行い、*TRPV6* 遺伝子の *de novo* 突然変異を同定しました。*TRPV6* は、細胞内にカルシウムを透過させる穴 (チャネル) をもつ膜タンパク質であり、生体におけるカルシウムの恒常性を維持するために重要とされます。正常な *TRPV6* を培養細胞で発現させ、カルシウムを含む溶液で処理すると、細胞内カルシウムの濃度は速やかに上昇しましたが、遺伝子変異により *TRPV6* 機能が失われた場合には、この細胞内カルシウム濃度上昇が見られなくなりました (図 2)。20 歳以下の若年発症 124 例を含む 300 例の非アルコール性慢性膵炎を解析したところ、*TRPV6* の機能が失われる遺伝子変異が 13 例 (4.3%)、うち 20 歳以下の若年で発症した膵炎患者では 124 例中 12 例 (9.7%) に認められたのに対して、日本人一般住民では 1,070 例中 1 例 (0.1%) のみでした。フランス人およびドイツ人の若年発症膵炎についても解析を行い、*TRPV6* の機能喪失型変異が、フランス人膵炎では 470 例中 9 例 (1.9%)、ドイツ人の膵炎では 410 例中 9 例 (2.2%) に認められたのに対して、フランス人 570 例、ドイツ人 750 人の健常者では 1 例も認めませんでした。さらに、*TRPV6* 遺伝子の機能が働かなくなった変異マウスに慢性膵炎を起こしたところ、通常のマウスに比べて膵炎が悪化することを見出しました (図 3)。これらの知見は、*TRPV6* が膵炎に対する防御機構として働いており、遺伝子変異によりその機能が障害されると膵炎が起こることをヒト及びマウスで示

すものです。

本研究により、膵炎の新しい原因遺伝子としてカルシウムチャネル *TRPV6* 遺伝子異常が同定されるとともに、遺伝子異常による *TRPV6* 機能喪失の結果として膵炎発症に至るといふ、新しい膵炎発症のメカニズムが初めて明らかとなりました。病態解明のみならず、新たな膵炎の治療標的開発につながる大きな成果と考えられます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、日本膵臓病研究財団、母子健康協会、弘美医学研究助成基金の支援を受けて行われました。

その他の共同研究施設

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野(青木洋子教授)

同附属創生応用医学研究センター細胞増殖制御分野(中山啓子教授)

東北メディカル・メガバンク機構

東京医科大学消化器内科(糸井隆夫教授)

関西医科大学内科学第三講座(岡崎和一教授)

国立成育医療研究センター

ドイツ・ハイデルベルグ大学

ドイツ・ザールラント大学

【用語説明】

- 注1. 次世代シーケンサー: 遺伝子の塩基配列を大量に高速に読み出せる機器。ヒトゲノムの全塩基配列を数日~1週間程度で決定することができる。
- 注2. *de novo* 突然変異: 親から受け継いだ変異ではなく、ある個体において新しく発生した突然変異のこと
- 注3. エクソーム: ヒトゲノムのうちタンパク質をコードする領域のこと

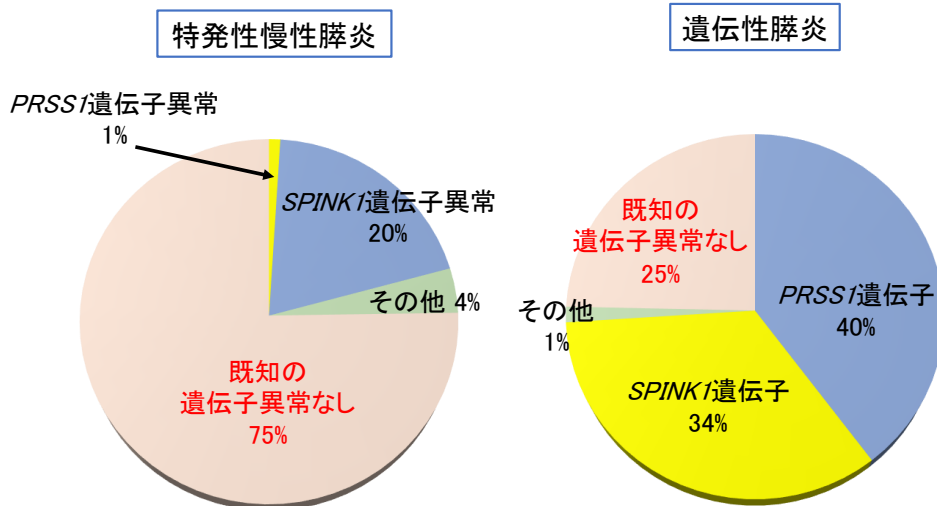


図 1. 慢性膵炎患者における遺伝子異常。膵消化酵素トリプシノーゲン遺伝子 (*PRSS1*) とトリプシンの作用を阻害する膵分泌性トリプシン阻害因子遺伝子 (*SPINK1*) の異常が主であるが、原因不明の特発性膵炎の 3/4、遺伝性膵炎の 1/4 の家系では既知の膵炎関連遺伝子異常は認められない。

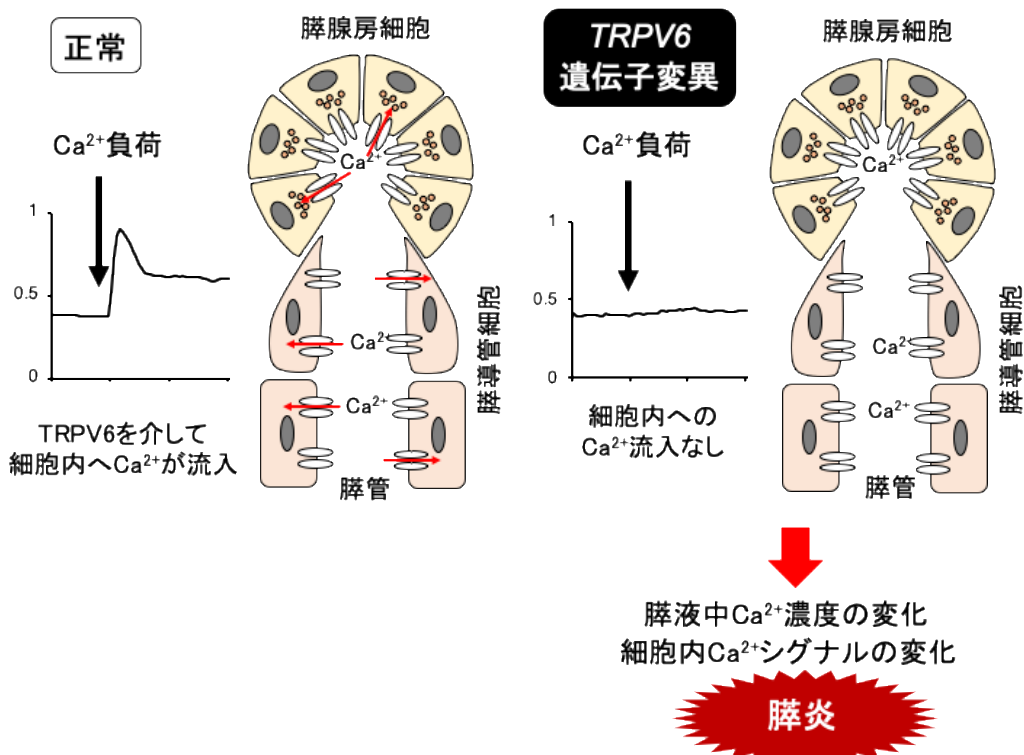
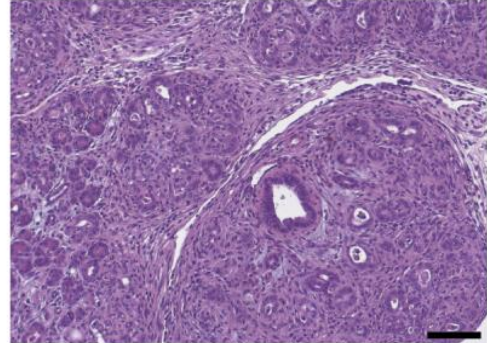
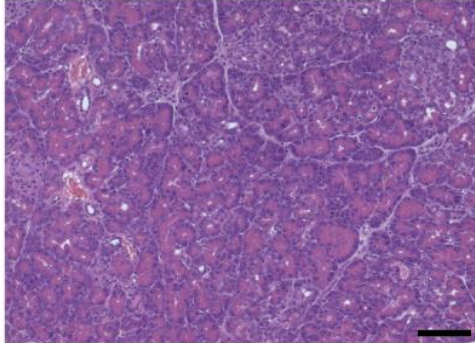


図 2. 遺伝子変異により TRPV6 の機能が失われると、細胞内へのカルシウムイオン(Ca²⁺) 流入がみられなくなる。膵導管細胞や膵腺房細胞において Ca²⁺の取り込みができなくなると、膵液中の Ca²⁺濃度や細胞内 Ca²⁺シグナルの変化などを介して膵炎発症に至ると推測される。

通常のマウス

変異マウス

H&E



シリウスレッド

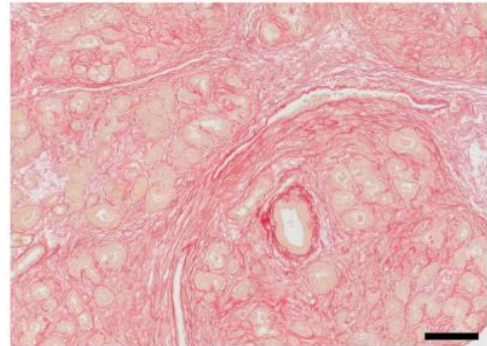
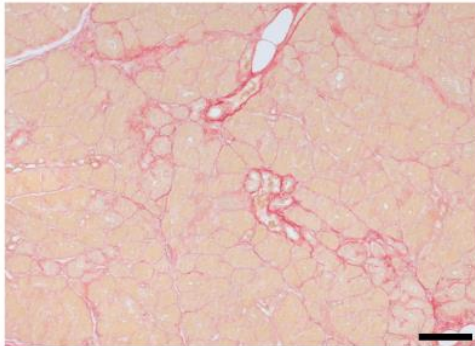


図 3. TRPV6 が働かない変異マウスでは、通常のマウスに比べて膵炎が悪化し、線維化（シリウスレッド：赤）が増加する。

【論文題目】

Title: Variants that affect function of calcium channel TRPV6 are associated with early-onset chronic pancreatitis

Authors: Atsushi Masamune, Hiroshi Kotani, Franziska Lena Sörgel, Jian-Min Chen, Shin Hamada, Reiko Sakaguchi, Emmanuelle Masson, Eriko Nakano, Yoichi Kakuta, Tetsuya Niihori, Ryo Funayama, Matsuyuki Shirota, Tatsuya Hirano, Tetsuya Kawamoto, Atsuki Hosokoshi, Kiyoshi Kume, Lara Unger, Maren Ewers, Helmut Laumen, Peter Bugert, Masayuki X Mori, Volodymyr Tsvilovskyy, Petra Weißgerber, Ulrich Kriebs, Claudia Fecher-Trost, Marc Freichel, Kalliope N Diakopoulos, Alexandra Berninger, Marina Lesina, Kentaro Ishii, Takao Itoi, Tsukasa Ikeura, Kazuichi Okazaki, Tom Kaune, Jonas Rosendahl, Masao Nagasaki, Yasuhito Uezono, Hana Algül, Keiko Nakayama, Yoichi Matsubara, Yoko Aoki, Claude Férec, Yasuo Mori, Heiko Witt, and Tooru Shimosegawa

タイトル:カルシウムチャネル TRPV6 の機能異常をもたらす遺伝子変異は若年発症の慢性膵炎と関連する

著者名:正宗 淳、ほか

掲載誌名:Gastroenterology、電子版 2020年1月10日

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.005>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学
分野 教授 正宗 淳 (まさむね あつし)

電話番号: 022-717-7171

Eメール: amasamune@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp